Aus dem Institut für Neuropathologie
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. J. Cervos-Navarro
des Fachbereiches Universitätsklinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

VERÄNDERUNGEN DER HÄMOGLOBIN-SAUERSTOFFAFFINITÄT IN DER CHRONISCH-HYPOXISCHEN HYPOXIE BEI KATZEN

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt
Karl-Georg Pochhammer
Berlin
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0010

Aus dem Institut für Neuropathologie
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. J. Cervos-Navarro
des Fachbereiches Universitätsklinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

VERÄNDERUNGEN DER HÄMOGLOBIN-SAUERSTOFFAFFINITÄT IN DER CHRONISCH-HYPOXISCHEN HYPOXIE BEI KATZEN

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt
Karl-Georg Pochhammer
Berlin

Referent: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

Korreferent: Prof. Dr. S. Schuchhardt

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 05.12.1985

INHALTSVERZEICHNISS

A. Einleitung	Seite 7
B. Literaturübersicht und Problemstellung	Seite 11
C. Material und Methode	Seite 19
D. Ergebnisse	Seite 28
E. Diskussion	Seite 44
F. Zusammenfassung	Seite 50
G. Literaturnachweise	Seite 51
H. Lebenslauf	Seite 60

A. Einleitung

Die Hypoxie, der Mangel an Sauerstoff in den Geweben, als Folge eines erniedrigten arteriellen Sauerstoffdrucks, hat vielfältige Ursachen. Physiologisch kommt nur die Erniedrigung des atmosphärischen Gesamtdruckes in Frage.

Will man Untersuchungen über Adaptationsvorgänge im Blut bei einer chronischen Hypoxie durchführen, muß man sie nach ihren physiologischen oder pathologischen Ursachen unterscheiden, da die Veränderungen bei verschiedenen Ursachen nicht ohne weiteres gegeneinander verglichen werden können (Lenfant et al. 1969).

Die Hypoxie läßt sich nach ihren Ursachen in drei Gruppen einteilen:

1. Anämische Hypoxie
2. Hypoxie infolge erniedrigter Sauerstoffaufnahme
3. Kreislaufbedingte Hypoxie

Bei einer Anämie kann es zu O2-Mangelzuständen im Gewebe kommen, ohne das es zu einer verringerten O2-Sättigung des Hämoglobins kommt, lediglich die Transportgröße für den Sauerstoff im Blut ist geringer.

Verringerte O2-Sättigungen des Hämoglobins treten auf bei größeren "Rechts-Links-Shunts" in der Lunge, einem verringertem Gasaustausch in der Lunge infolge einer Hypoventilation, Diffusionsstörung oder einem verringerten Volumen sowie einem verringerten inspiratorischen pO2 bei erniedrigtem Barometerdruck bzw. einem Gasgemisch mit vermindertem O2-Anteil.

Die Liste der Ursachen ließe sich beliebig verlängern, bei der hier vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung der Bindungsfähigkeit des Sauerstoffs an das Hämoglobin infolge eines verminderten inspiratorischen Sauerstoffpartialdrucks (pO2), verursacht durch einen geringeren O2-Anteil in der inspiratorischen Gasmischung bei gleichbleibendem normobarischem Barometerdruck untersucht.

In der Natur ist die Zusammensetzung der Luft mit 20.93% O2, 79.04% N2, 0.03% CO2 und einem kleinen Edelgasanteil sehr konstant und unabhängig vom Barometerdruck. Bei einem Barometerdruck von 760 mmHg (gleich Seehöhe) ergibt sich damit ein pO2 von 159 mmHg. In den Alveolen fällt der pO2 um 47mmHg unabhängig vom Barometerdruck infolge des Wasserdampfdruckes ab, durch Vermengung der Atemluft und einen erhöhten CO2-Anteil (5,6%) verringert sich der pO2 nochmals, sodaß in einer Normo-

barie in Ruhe ein arterieller pO2 (paO2) von maximal ca. 100 mmHg anfällt.

In der chronischen hypoxischen Hypoxie wie zum Beispiel bei einem langsamen Höhenaufstieg (Hypobarie), das heißt beim Erreichen von 5000-8000 m Höhe, treten innerhalb von Wochen und Monaten die Erscheinungen der Kreislaufregulation und Atemregulation hinter die Anpassungserscheinungen (Adaptation) im Blut zurück (BARTELS 1975).
Diese Veränderungen ermöglichen es, ohne wesentliche Einschränkung und auf Dauer unter O2-Spannungen zu leben, die bei einem plötzlichem Übergang zu schweren Störungen führen können. Bei akutem Eintritt in Höhen zwischen 5000 und 7000 m tritt Bewustlosigkeit und darüber der Tod ein.

Zu den Adaptationserscheinungen im Blut gehört vor allem die starke Vermehrung der Erythrozyten und damit des Hämoglobingehaltes. Da die chemische Sauerstoffbindung an das Hämoglobin auf 4 Moleküle O2 pro 1 Mol Hämoglobin begrenzt ist, resultiert durch dessen Vermehrung eine erhöhte O2-Kapazität des Blutes.
Die Bindung des O2 an das Hämoglobin ist abhängig vom paO2, d.h. je höher der paO2 ist, desto mehr O2 kann gebunden werden. Eine O2-Bindungs- oder Dissoziationskurve mit S-

förmigen Verlauf, stellt die Beziehung von paO2 und dem Oxyhämoglobin (HbO2) dar. Die Menge Sauerstoff, die im Blut gebunden werden kann, hängt neben dem paO2, der Hämoglobinkonzentration auch von der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins ab.

Als Maß für die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins gilt der sogenannte P50, das ist der pO2, der notwendig ist, um das Hämoglobin zu 50% mit O2 zu beladen.

In der hier vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit sich in der chronischen hypoxischen Hypoxie bei Katzen die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins verändert.

Es wurden während der Versuchsdurchführung im venösen Blut folgende Werte gemessen:

1) P50 (O2-Dissoziationskurve)
2) pH (Vollblut)
3) Hämatokrit
4) Hämoglobingehalt
5) pvO2
6) pvCO2
7) Intraerythrozytäre Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)

Bei dieser Arbeit hier handelt es sich nur um einen Teil der Untersuchungen, die während des Versuchablaufs durchgeführt wurden.

B. Literaturübersicht und Problemstellung

Schon früh war die herausragende Bedeutung der Bindungseigenschaften von Hämoglobin für Sauerstoff bei Adaptationsvorgängen des Organismus im Sauerstoffmangel bekannt.
BERT (1878) berichtete erstmals über die Bindungseigenschaften von Hämoglobin und Sauerstoff, BOHR beschrieb als erster 1903 die HbO2-Dissoziationskurve und die reversible Bindungsreaktion des Hämoglobin mit Sauerstoff. Auffälligster Vorteil an der von BOHR beschriebenen Bindungskurve ist ihr S-förmiger Verlauf, der einen meßbaren Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO2) erst oberhalb von 2000 m erwarten läßt (VERZAR 1945).
Weiterhin stellte man fest, daß sich die HbO2-Bindungskurve unter hypoxischen Bedingungen veränderte. Vergleichende Untersuchungen unter Bergbewohnern und Menschen, die sich in Seehöhe aufhielten (Standardkurve), wurden von DOUGLAS et al. (1913), BARCROFT et al. (1923), KEYS et al. (1936), ASTE-SALAZAR und HUTARDO (1944), sowie von CHIODI (1957) durchgeführt. Dabei stellten sie überwiegend eine Abnahme der HbO2-Affinität, aber auch vereinzelt eine Zunahme fest. Die Untersuchungen in der Höhe waren schwierig und aufwendig. Leichter dagegen ließen sich Untersuchungen von MORSE

et al. (1950) und EDWARDS (1968) an Menschen mit erniedrigtem paO2 infolge eines Herzfehlers bzw. eines chronischen Lungendefektes durchführen. Heute wissen wir, daß die Untersuchungen der Sauerstoffaffinität des Hämoglobin in der chronischen Hypoxie nach deren Ursachen unterschieden werden müssen,da auch unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten sind (LENFANT et al. 1969).

Bei Untersuchungen von HUTARDO et al. (1948) unter Andenbewohnern und über 14 Wochen adaptierten Zugereisten, sowie Versuchspersonen in einer Druckkammer in theoretisch gleicher Höhe, stellte man verschiedene arterielle O2-Sättigungen (SaO2) fest, obwohl bei der Atmung, von der unter anderem die SaO2 abhängt, kein Unterschied mehr im Adaptationsgrad festzustellen war. Es lag die Vermutung nahe, daß sich andere Variablen bei der HbO2-Bindung über einen längeren Adaptationzeitraum verändern müßten.

Um Ursache und Mechanismus der Veränderungen der HbO2-Affinität in der Hypoxie zu erforschen, die aber bis heute als noch nicht ganz geklärt gelten, wurden eine Fülle von Untersuchungen durchgeführt. Heute ist hinreichend bekannt, daß die Erhöhung folgender Parameter zu einer Verminderung der HbO2-Affinität, d.h. zu einer Rechtsverschie-

bung der HbO2-Dissoziationskurve und einer Erhöhung des P50 führt:

1. Temperatur
2. H+-Ionenaktivität
3. CO2-Druck
4. Intraerythrozytäre Konzentration an 2,3-DPG

Die Erniedrigung der oben genannten Parameter führt entsprechend zu einer Linksverschiebung. Sie verhalten sich zueinander umgekehrt proporzional.

zu 1.) BARCROFT und KING (1909) waren die ersten, die den Zusammenhang zwischen HbO2-Dissoziationskurve und Temperatur beschrieben. Da die O2-Anlagerung an Hämoglobin ein exothermer Vorgang ist, führt eine Temperaturerhöhung zu einer Abnahme der O2-Affinität. Bei Säugetieren mit nahezu konstanter Temperatur spielt dieser Einfluß auf die Affinität keine große Rolle (JOHANSEN & LENFANT 1972). Unter Versuchsbedingungen muß er aber beachtet werden.

zu 2.) Die durch Zunahme der Wasserstoffionenaktivität verursachte Abnahme der Sauerstoffaffinität, auch Bohr-Effekt genannt, beruht darauf, daß der pk-Wert bestimmter Säuregruppen des Hämoglobins durch Sauerstoffanlagerung abnimmt und dadurch Wasserstoff-

ionen vom Oxyhämoglobin dissoziiert werden (BARTELS et al. 1975). Der üblicherweise auch für Katzen benutzte Bohr-Effekt-Koeffizient enthält die Wirkung von ph und CO2 (SEVERINGHAUS 1966):

$$d \log P50 / d\ ph = 0.480$$

zu 3.) Der größte Teil der Abnahme der Sauerstoffaffinität durch CO2 läßt sich auf die gleichzeitige Zunahme der H+-Ionenaktivität zurückführen. Die direkte Bindung von CO2 an Hämoglobin ist weniger wichtig und macht ca. 20% des Bohr-Effekts aus (LENFANT et al. 1971)

ZU 4.) Die Beobachtungen von BENESCH und BENESCH, sowie CHANUTIN u. CURNISH im Jahr 1967 über die Wirkung von 2,3-Diphosphoglycerat auf die HbO2-Affinität stellten einen entscheidenen Schritt dar, 2,3-DPG gilt heute als entscheidende Regulationsgröße.
Durch seine hohe Affinität zu Desoxyhämoglobin führt eine Zunahme der Konzentration von 2,3-DPG nach dem Massenwirkungsgesetz zu einer Gleichgewichtsverschiebung in Richtung Desoxyhämoglobin und damit zu einer Abnahme der Sauerstoffaffinität.

Auch die Wirkungen der oben genannten vier Parameter untereinander wurden durch erste Arbeiten von BAUER (1969), BENESCH (1969) und

SIGGAARD-ANDERSEN und SALLING (1971) dargestellt, auch sie werden heute als wichtige Regelgröße angesehen. Diese Erkenntnisse riefen eine ganze Reihe von neueren Untersuchungen hervor (u.a. HLASTALA et al. 1974, SAMAJA et al. 1979 und 1981).

Uneinheitlich beantwortet bleibt bis heute die Frage, ob es bei einer chronischen Hypoxie nun zu einer Rechts- oder einer Linksverschiebung kommt.

Eine Rechtsverschiebung ist häufig beschrieben worden im Zusammenhang mit Erkrankungen, z.B. "Rechts-Links-Shunt", die zu einer Hypoxie führen (FINCH 1972, SHAPPEL et al .1972, THOMAS rt al. 1974, McCONN 1975). Bei Tieren, die ständig in großer Höhe leben, stellten EATEN et al. (1974) eine ansteigende HbO2-Affinität fest. Andererseits setzte sich auf Grund einer ganzen Reihe von Untersuchungen bei dauerhaften Höhenbewohnern die Annahme durch, daß es bei einer Höhenanpassung (alveolär bedingte Hypoxie) zu einer leichten Abnahme der HbO2-Affinität kommt (u.a. BARTELS in Lehrbuch der Physiologie, Keidel 1975), einige neuere Arbeiten beschreiben dagegen auch eine Zunahme der HbO2-Affinität unter hypoxischen Bedingungen bei Tieren. (PINDER und BURGGREN 1983).

Einige Arbeiten versuchten die Veränderungen bei der HbO2-Affinität durch theoretische Untersuchungen zu erklären.
ROSSOF et al. (1980) kamen in ihrer Arbeit zu dem Schluß, angenommen die physiologischen Veränderungen in der chronischen Hypoxie geschehen adaptiv, so wäre bei einem Herzfehler (Shunt) ein höherer P50 begründet, dagegen bei einer alveolären Hypoxie aber eine leichte Linksverschiebung zu erwarten.

WEST und WAGNER (1980) fühlten sich durch die Besteigung des Mont Everest (8848 m) ohne Sauerstoffgerät durch den Bergsteiger Messmer u.a. veranlasst zu einer theoretischen Untersuchung des Gasaustausches unter diesen extremen Bedingungen. Als Grundlage dienten ihnen Messungen in 5800 m und 7440 m Höhe. Aus der Tatsache, daß es über 54 Jahre gebraucht hat seit dem ersten Versuch 1924 die letzten 300 m bis zum Gipfel zu erklimmen, schließen sie, daß der Gipfel höhenmäßig an der Grenze der Toleranz liegt. Sie kommen zu dem Ergebniss, daß ein Aufstieg nur möglich ist, wenn ein erniedrigter P50 vorliegt. Zu erreichen sei dies, indem der Bergsteiger unterhalb des Gipfels "voll kompensiert",daß heißt seine Atmung und seine Kreislauf weitgehend normalisiert, um dann schnell zum Gipfel ansteigen zu können, infolge der respiratorischen Alkalose kommt es zu der gewünschten Linksver-

schiebung. Eine höhere HbO2-Affinität als Höhenadaptation ziehen sie nicht in Betracht.

In einer neueren Arbeit beschreiben PINDER et al. (1983) bei erwachsenen Fröschen nach einer chronischen Hypoxie von 70-80 mmHg pO2 über 25-28 Tage einen Abfall des P50 (Normalwert: 35 mmHg) um 11 mmHg (35%) und zwar ohne signifikante Änderung bei den intra-erythro-zytären Phosphaten. Bei dieser Arbeit wurden nur zwei Messreihen durchgeführt und zwar eine in Normobarie (Standardkurve) und eine am Ende des Hypoxieversuchs.

Fortlaufende Messungen des P50 oder der HbO2-Dissoziationskurve über einen längeren Zeitraum bei der Höhenadaptation finden wir in der Literatur nicht. Auch sind die Adaptationszeiträume oft nicht sehr lang gewählt, nimmt man an, daß sich die extreme Höhenadaptation bis zu einem Jahr hinziehen kann. Andererseits kann man bei den Untersuchungen unter Andenbewohnern davon ausgehen, daß diese voll adaptiert sind.
Es soll versucht werden, diese Lücke in der Literatur mit der hier vorliegenden Arbeit zu schliessen, wobei es uns darauf ankam, den Verlauf der Veränderung des P50 unter standartisierten Bedingungen darzustellen.

Über die HbO2-Dissoziationskurve von

Katzen finden wir in der Literatur nur Angaben über die Standardkurve (HERBERT et al.1971, BARTELS et al. 1959). Der P50 wird mit 36,5 mmHg bei 37 Grad Celsius und pH 7,4 angegeben. Angaben unter hypoxischen Bedingungen fehlen. REEVES et al. (1963) kamen sogar zu dem Ergebniss, daß Katzen in einer Höhe von 4600 m innerhalb von 2 Monaten sterben müssten, da er sie für wenig höhenverträglich hielt.
Im Vergleich haben Katzen mit einem P50 von 36.5 mmHg zum Menschen mit einem P50 von 26.6 mmHg eine erheblich geringere HbO2-Affinität.

Für die weiteren Blutgaswerte in Normoxie bei Katzen, gibt es folgende Durchschnittswerte venös bei 37.0 Grad Celsius (Herbert et al. 1971):

1. pH = 7.391
2. pvCO2 = 37.5 mmHg
3. pvO2 = 34.5 mmHg

C. MATERIAL UND METHODE

Insgesamt 16 weibliche Katzen (Spez. Felis catus) wurden stufenweise sinkenden O2-Konzentrationen über einen Zeitraum bis zu 300 Tagen ausgesetzt. In einem Käfig mit vier Katzen (Käfig I) wurden die O2-Konzentrationsstufen kürzer als in den Käfigen II-IV mit zusammen 12 Katzen gewählt. Die einzelnen Expositionszeiten sind in Tabelle C1 aufgeführt.

Ziel der Untersuchung ist es, Adaptationsmechanismen im Blut, insbesondere das HbO2-Bindungsverhalten, zu untersuchen. Die Herabsetzung des inspiratorischen O2-Druckes mußte daher stufenweise erfolgen. Der Sauerstoffdruck wurde in der jeweiligen Phase nur soweit herabgesetzt, daß zwar die Reaktionsschwelle überschritten wurde, nicht jedoch die Störungsschwelle (Erbrechen, Bewußtseinsverlust), sodaß der Organismus sich also kontinuierlich in einem Stadium der kompletten Kompensation von Atmung und Kreislauf befinden sollte.

Da für die Spezies Katze keine Erfahrungwerte für Adaptationszeiten vorliegen, wurde in Anlehnung nach den von LUFT (Tab.C2) beschriebenen Höhenakklimatisationszeiten die in Tab.C1 aufgeführten Expositionszeiträume gewählt. Dabei mussten die in Tab.C2 angegebenen Zeiten, die für Menschen gelten, erheblich überschritten werden (schlechtere

Käfig I: Katzen Nr. 65, 78, 85, 100
Käfig II: Katzen Nr. 96, 98, 119, 148
Käfig III: Katzen Nr. 91, 95, 97, 102
Käfig IV: Katzen Nr. 90, 104, 113, 122

	O2-Konzentration	Tage pro Stufe	Tage insgesamt
Käfig I	21%	7 Tage	7 Tage
	18%	7 Tage	14 Tage
	15%	12 Tage	26 Tage
	12%	17 Tage	43 Tage
	10%	39 Tage	82 Tage
	8%	38 Tage	120 Tage
	7%	59 Tage	179 Tage
Käfig II+III	21%	14 Tage	14 Tage
	15%	41 Tage	55 Tage
	12%	45 Tage	100 Tage
	4-10%	34 Tage	134 Tage
	8%	28 Tage	164 Tage
	7%	139 Tage	301 Tage
Käfig IV	21%	56 Tage	56 Tage
	15%	17 Tage	73 Tage
	12%	40 Tage	113 Tage
	4-10%	47 Tage	160 Tage
	8%	32 Tage	192 Tage
	7%	109 Tage	301 Tage

Tab.C1 Expositionzeiten der O2-Konzentrationsstufen der Käfige I-IV

Höhenverträglichkeit von Katzen). Nach Luft ist eine optimale Höhenakklimatisation dann erreicht, wenn die Hb-Konzentration in einer bestimmten Höhe oder bei einem bestimmten Hypoxiegrad einen arteriellen O2-Gehalt ermöglicht, der dem eines nicht angepaßten Menschen in Normoxie entspricht. Die von Luft ermittelten Akklimatisationszeiten für die verschiedenen Hypoxiegrade sind in Tab.C2 zusammengefaßt.

m ü.NN	Wochen
3000	3-4
4000	5-6
5000	9-10
6000	11-12

Tab. C2 Akklimatisationszeiten nach LUFT (1950)

Die Hypoxie entsteht in der Natur durch Erniedrigung des atmosphärischen Gesamtdruckes, wodurch sich folglich bei gleichem Volumenprozentanteil auch der O2-Druck proporzional vermindert. Im Versuch ist dies durch eine Unterdruckkammer zu erreichen. Bei der hier vorliegenden Arbeit wurden die sinkenden O2-Partialdrucke durch Verminderung des O2-Gehaltes bei normobarischen Verhältnissen erreicht, bei entsprechender Vermehrung des

Stickstoffanteils (N2). Die Tab. C3 gibt die entsprechenden O2- und CO2-Partialdrucke bei unterschiedlichen inspiratorischen O2-Konzentrationen (Vol%) an, sowie die Höhenangaben, die dem gleichen O2-Partialdruck unter Hypobarischen Verhältnissen entsprechen.

O2 (Vol%)	PO2atm (mmHg)	Höhe ü.NN	HbO2 (%)	PO2 dry	PO2 alv	PO2 art	PO2 ven	PCO2 alv
21	760	0	97	159	103	95	38	40
18	647	1400	95	136	90			38
15	542	3000	90	114	71	60	33	36
12	433	4500	80	91	52		30	33
10	361	6000	70	76	40	30	24	31
8	290	7000	58	61	29		19	28
6	215	9000	24	45	17			26

Tab.C3 O2/CO2-Partialdrucke bei unterschiedlichem inspiratorischen O2-Gehalt in der akuten Exposition
(Mod.nach HOLMSTROM F.R.G. 1971)

Die von HOLMSTROM angegebenen Werte für "pO2 dry" sind ohne Wasserdampfdruck gemeint, diese kommen in der Natur so nicht vor.

Die Expositionsanlage besteht aus Großkammern mit ca. 360 l Rauminhalt für jeweils 2 Versuchstiere, die den Katzen genügende räumliche Bewegungsfreiheit bietet. Jeweils

2 Großkammern sind durch 1 transportable Schleusenkammern verbunden. Die Kammern sind aus verklebbarem Plexiglas hergestellt und gegen die übrige Raumluft luftdicht verschlossen.
Hier konnten die Katzen regulierbaren Konzentrationen aus befeuchteter Raumluft und Stickstoff ausgesetzt werden, wodurch man die gewünschten O2-Konzentrationen erhalten konnte. Der Luftaustausch (Durchflußmenge) wurde so gewählt, daß die CO2-Konzentrationen unter 0,5 Vol.% blieb. Das entsprach innerhalb der Expositionsanlage einem Gaswechsel von 30 l pro Minute. Zur Erzeugung einer adäquaten Luftfeuchtigkeit durchlief der Luftstrom ein wassergefülltes Glasgefäß. Die Durchflußmenge wurde über ein Rotameter (Flow-Regulation) reguliert.
Zur Kontrolle der Gaszufuhr wurde die Abluft der Kabinen abwechselnd durch ein Oxymeter auf ihre Sauerstoffkonzentration überprüft. Der Versuchsaufbau der Expositionsanlage ist in Fig.C1 schematisch dargestellt.

Den Katzen wurden bis zu 3 Blutproben pro O2-Konzentrationsstufe entnommen. Am Anfang des Versuchsdurchlaufes wurde den Tieren das Blut bei Bewustsein abgenommen, später erhielten sie eine leichte Sedierung mit Ketanest-Injektionslösung (8mg/kg). Vergleichende Messungen bei der P50-Bestimmung haben ergeben, das die Anästesie keinen Ein-

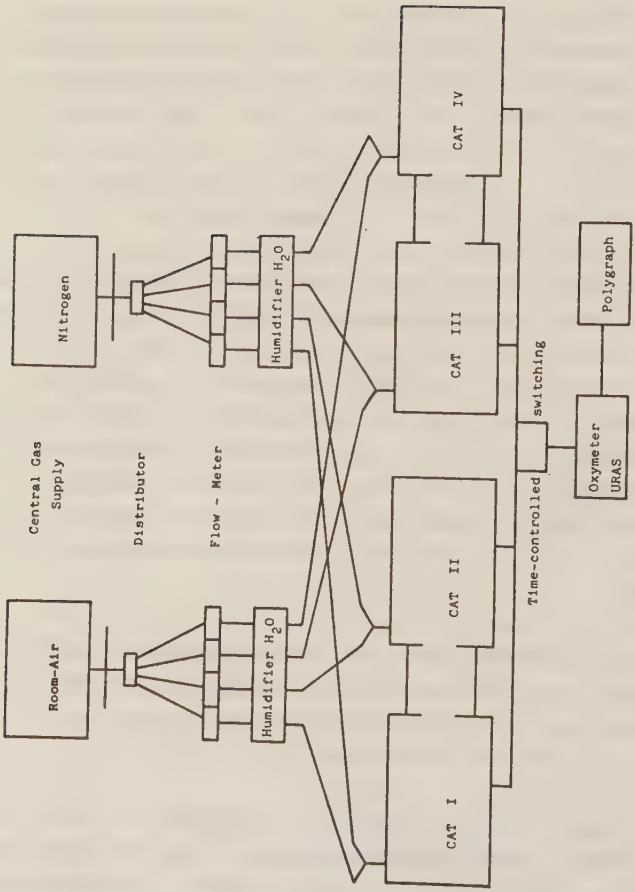


Fig.C1 Versuchsaufbau der Expositionsanlage

fluß auf das Ergebniss hatte. Die Blutpropben wurden für die P50-Bestimmung mit Heparin ungerinnbar gemacht.

Die O2-Dissoziationskurve wurde mit einem "Hem-O-Scan Oxygen Dissociation Analyzer" erstellt. Das Gerät wurde von der Firma "American Instrument Co. USA" hergestellt und wurde uns freundlicherweise vom Bundesgesundheitsamt in Berlin zur Verfügung gestellt.

Dieses Gerät erstellt eine HbO2-Gleichgewichtskurve in folgender Arbeitsweise:
Eine Vollblutprobe von 2 microl wird auf einem kleinen Objektträger mit Hilfe einer aufgelegten Membran zum Verlaufen gebracht. Diese Probe wird in den Strahlengang eines Spektrometers innerhalb einer Gaskammer geschoben, um sie dann mit Hilfe von 2 Gasgemischen (1. Gemisch: 5,6% CO2, Rest N2 und 2. Gemisch: 5,6% CO2, 25% O2, Rest N2) verschiedenen O2-Konzentrationen auszusetzen. Der Messbereich geht von pO2 = 0 mmHg bei Begasung mit Gemisch 1 (0 Vol% O2) bis ca. 180 mmHg bei Begasung mit Gemisch 2 (25 Vol% O2) in Abhängigkeit vom jeweils herrschenden Gesamtluftdruck. Der pO2 wird gemessen durch eine in der Kammer befindliche "Clark Oxygen Elektrode" und der Anteil (%) des Oxyhämoglobin durch ein Zweifach-Wellenlängen-Spektrometer bei 560 nm und 576 nm.
Auf einem X-Y Recorder wird auf der Y-Achse

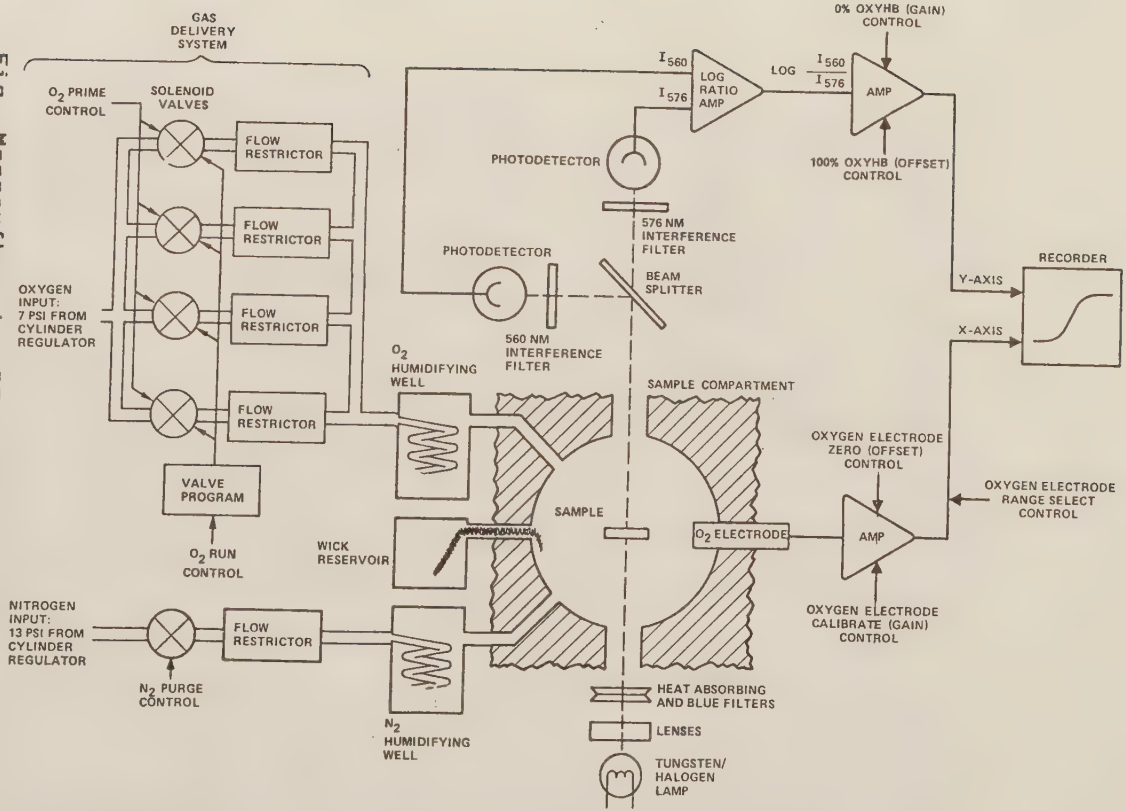


Fig. Messaufbau der P50-Bestimmung

der HbO2-Anteil und auf der X-Achse der pO2 aufgezeichnet.
Die Temperatur wird konstant auf 37 Grad Celsius gehalten durch ein externes Temperaturwasserbad. Der Temperatur entsprechend beträgt der zu berücksichtigende Wasserdampfdruck der befeuchteten Gasmischung ca. 47 mmHg bei 100% Luftfeuchtigkeit.

Der pH der Probe wird durch den konstanten pCO2 (5,& Vol.%) der Gasmischungen stabiliesiert. Die Fehlerbreite liegt nach Angaben des Herstellers beim P50 innerhalb 0,5 mmHg.
Die Messdauer für eine Probe liegt bei einem betriebsbereiten Gerät bei ca. 35 Minuten. Der Versuchsaufbau der P50-Messung ist schematisch in Fig. C2 dargestellt.

Weiterhin wurden der pH, pCO2, und pO2 mit einem "ABL 2 Acid-Base-Laboratory" der Firma Radiometer Kopenhagen gemessen, der auch den genauen Barometerdruck für den "Hem-O-Scan O2 Diss.Analyzer" lieferte.
2,3 Diphosphoglycerat wurde mit Hilfe der UV-Test-Combination Nr. 148 334 der Firma Boehringer Mannheim bestimmt.

D. ERGEBNISSE

1. P50

Es wurden insgesamt 122 verwertbare Hb-O2 Dissoziationskurven erstellt, aus denen der P50 abgelesen wurde. Dabei wurden Rundungen vorgenommen auf Grund der Ableseungenauigkeit der vorliegenden Kurven.
Für die Normalkurve unter Versuchsbedingungen mit 21 Vol.% O2 wurden 16 Messwerte herangezogen (Fig.D1).
Es wurde ein Normalwert für P50 unter Versuchsbedingungen mit einem pCO2 von 40 mmHg bei 37 Grad C. von 41.0 (SD:2,5). Korrigiert man diesen Wert des P50 mit einem durchschnittlichen pH = 7.235 (siehe Tab. D1) mit dem Bohr-Effekt-Koeffizient = 0.48, so erhält man einen P50 von 39,8 bei pH 7.4 und pCO2 40 mmHg.
Die Ergebnisse unter hypoxischen Bedingungen wurden in ihrer graphischen Darstellung des P50-Verlaufs wegen der unterschiedlichen Expositionszeiten nach Käfigen sortiert.

In Käfig I mit den kürzesten Expositionszeiten (insgesamt 180 Tage) kommt es zunächst zu einer starken Linksverschiebung (bis zu 15 mmHg). Im Laufe der länger gewählten letzten Stufen von 8 und 7% O2 über zusammen 100 Tage kehren die Schlusswerte in Richtung des Anfangswertes zurück, wobei nur noch 2 Tiere

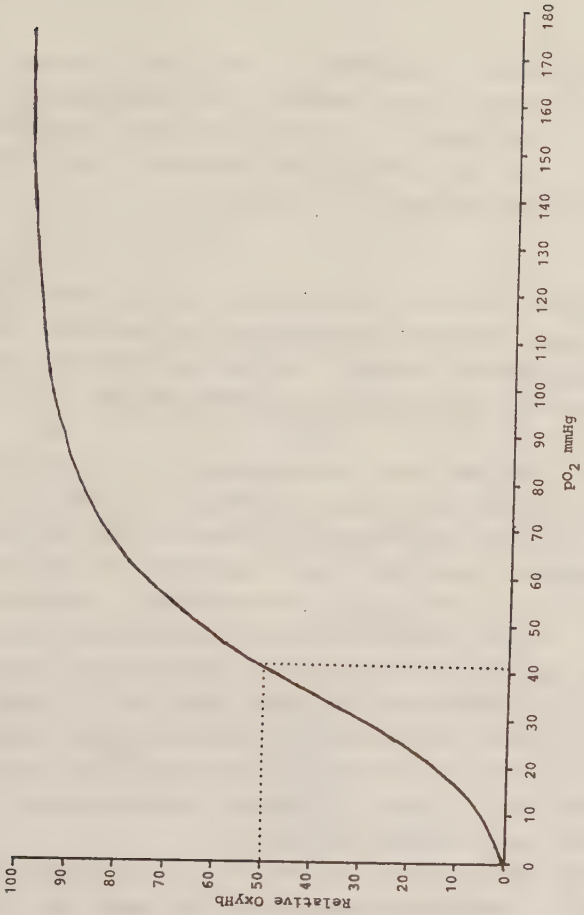


Fig.D1 HbO2-Dissoziationkurve für Katzen bei Begasung mit 21 Vol% O2, pCO2 40 mmHg und 37 Grad C

zur Verfügung standen, da die anderen vorzeitig verstorben waren. Im Gegensatz zu Käfig I überlebten die 12 Katzen der anderen Käfige II-IV bis auf eine Ausnahme die 7%-Stufe bei bestem Wohlbefinden.

Bei den Käfigen II-IV kommt es generell zu Rechts- und Linksverschiebungen im Verlauf der Expositionszeit, wobei bei allen Tieren die Tendenzen der Veränderung gleich waren.

Zunächst kam es beim Herabsetzen der Sauerstoffkonzentration auf 15 bzw. 12 Vol% zu einer Linksverschiebung, dabei hatte der P50 die Tendenz innerhalb der selben Konzentrationsstufe in Richtung Normalwert zurückzukehren. Ab 10 Vol% O2 kommt es dann zu einer Rechtsverschiebung (nach ca. 100 Tagen). Nach keiner weiteren Erniedrigung des pO2 (7 Vol%) schwächt sich die Rechtsverschiebung wieder ab, um dann nach 300 Tagen letztlich beim Ausgangswert bzw. einer leichten Rechtsverschiebung (bis zu 5 mmHg) zu enden.
Nach der Adaptation der Katzen bei 10 Vol% O2 (leichte Rechtsverschiebung) um den 130 Tag wurde für ca. 1 Tag das Gasgemisch, wie bei einem schnellen Höhenaufstieg, auf bis zu 4 Vol% O2 reduziert, mit dem Ergebniss einer starken Linksverschiebung, die sich nach dem "Abstieg" schnell wieder normalisierte.

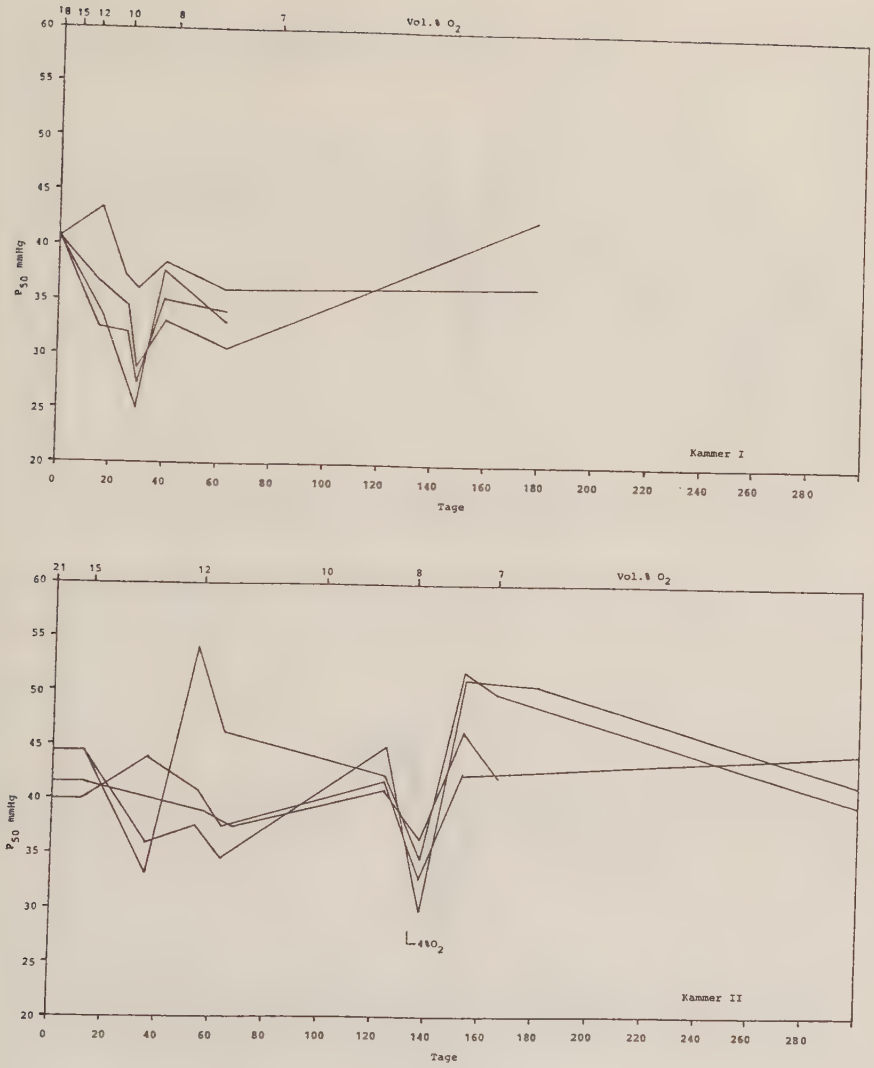


Fig.D2 Verlauf des P50 nach stufenweiser Reduzierung des O2-Vol.-Anteils.
Käfig I+II

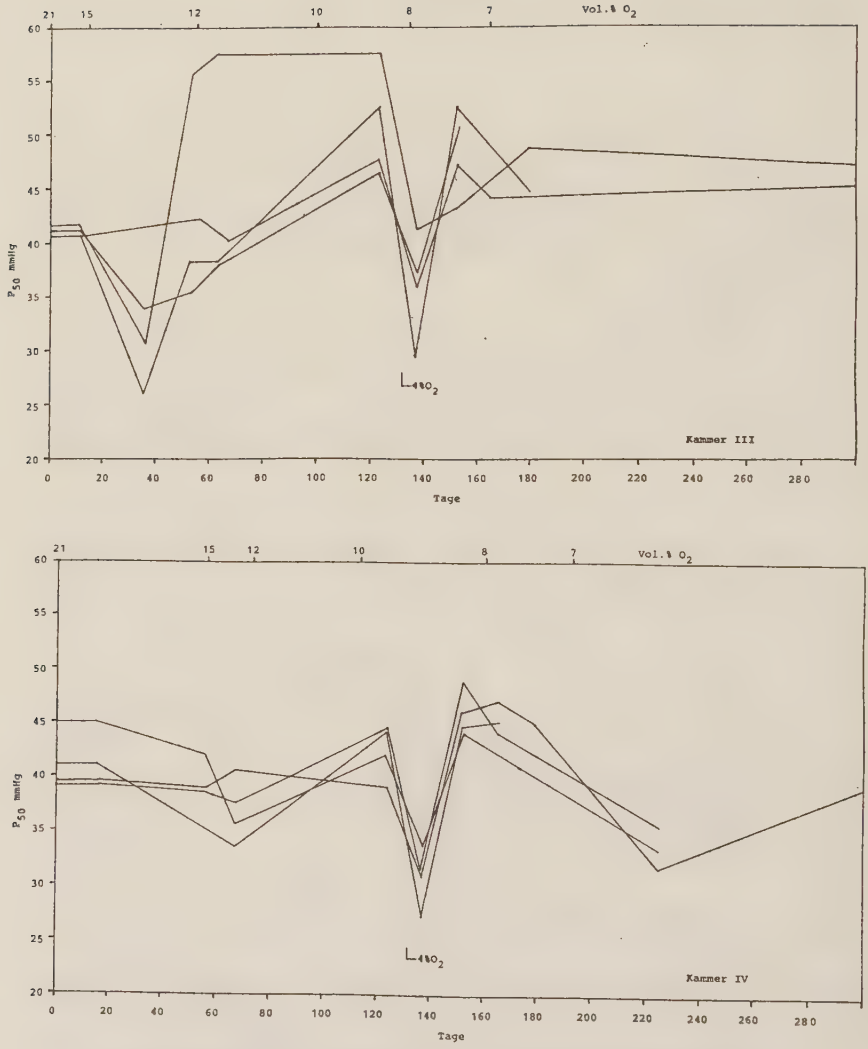
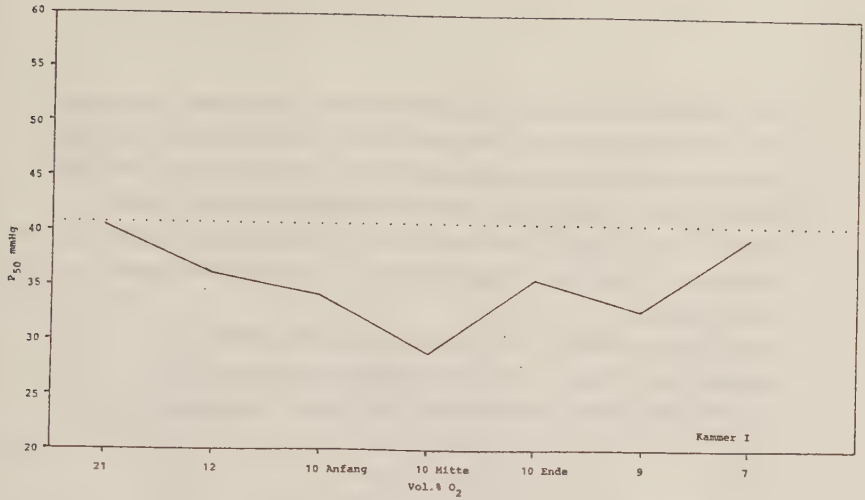


Fig.D3 Verlauf des P50 nach stufenweiser Reduzierung des O2-Vol.-Anteils.
Käfig III+IV



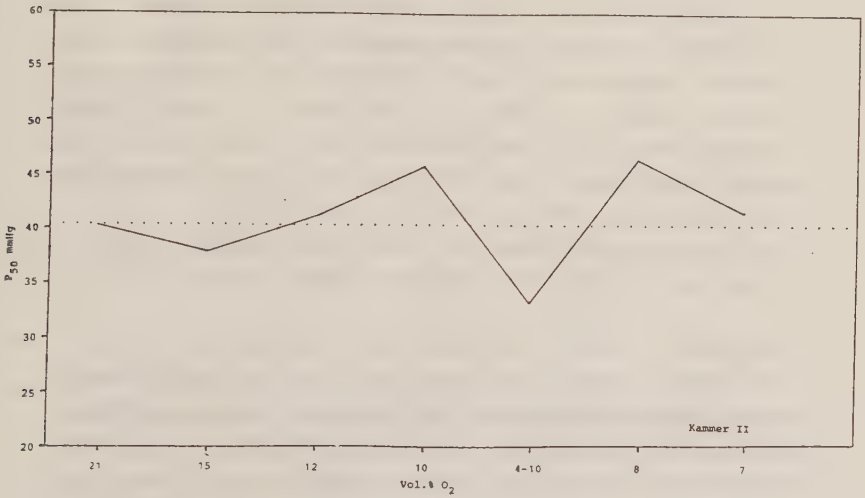


Fig.D4 Vergleich des durchschnittl. Verlaufs des P50 von Käfig I und Käfig II-IV.

Am Ende der Versuchsreihe wurden einige Tiere noch einer Konzentration von 5 Vol% O2 über einige Wochen ausgesetzt, in dessen Folge letztlich eine weitere Katze gestorben ist.
Dabei ist es interessant, daß die meisten Katzen diese geringe O2-Konzentration überlebten.
Die einzelnen Verläufe des P50 sind in den Graphiken Fig.D2 und Fig.D3 dargestellt
Die Graphiken sind nach Käfigen aufgeteilt.

2. 2,3-DPG

Die intraerythrozytäre Konzentration von 2,3-DPG steigt im Durschnitt ausgehend von einem Normalwert von 0,610 (SD:0,234) mmol/l Erythrozyten auf einen Wert von 0,850 (SD:0,337) bei 10 Vol% O2 an. Bei 8 Vol% O2 fällt er dann aber bis fast auf den Ausgangswert zurück.
Zu berücksichtigen bei den ermittelten Werten ist die große Abweichung (SD).

3. pH

Der venöse pH wurde bei 21 Vol% O2 unter Versuchsbedingungen mit 7.235 (SD:0.051) gemessen, er liegt damit unter dem in der Literatur angegebenen Normal-pH, der von HERBERT et al. (71) mit 7.369 ermittelt wurde.

Im Versuchsverlauf veränderte sich der durch-

schnittliche pH-Wert nur gering, der Bereich lag bei 0.046.
Der Einfluss der pH-Veränderungen auf die HbO2-Dissoziationskurve in vivo ist damit von untergeordneter Rolle, da er im Durchschnitt beim P50 unter 1 mmHg bleibt.

O2 Vol%	Anzahl Mess.	pH venös	SD
21%	16	7.235	0.051
15%	12	7.194	0.045
12%	13	7.214	0.098
10%	35	7.240	0.093
8%	19	7.219	0.060
7%	9	7.205	0.062
Ges		7.217	0.017

Tab.D1 Veränderungen der durchschnittlichen venösen pH-Werte in der Hypoxie

4. Hb, Hkt, pvO2, pvCO2

Die ermittelten Werte sind in den Ergebnisstabellen der Vollständigkeit halber mit angegeben, ohne das hier weiter darauf eingegangen wird. Entsprechende Ergebnisse unter hypoxischen Bedingungen sind bereits hinlänglich bekannt.

Ergebnisstabellen mit allen Werten der einzelnen Katzen:

Käfig I Katze Nr.85

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG
16 Tage	12%	43.5	53.2	20.7	7.236	38.0	-.-	-.-
26 Tage	10%	37.0	-.-	-.-	7.239	29.2	50.5	-.-
30 Tage	10%	36.0	60.7	21.1	7.111	34.9	60.0	-.-
40 Tage	10%	38.5	64.0	24.3	7.187	36.1	35.2	-.-
63 Tage	9%	36.0	64.0	25.0	7.106	33.8	53.3	1.140
179 Tage	7%	36.5	68.2	-.-	7.159	28.0	-.-	0.346

Käfig I Katze Nr. 100

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG
16 Tage	12%	32.5	61.1	22.5	-.-	-.-	-.-	-.-
26 Tage	10%	32.0	62.3	22.1	7.203	31.1	39.0	-.-
30 Tage	10%	27.0	64.4	23.4	7.286	29.9	62.5	-.-
40 Tage	10%	35.0	71.5	25.7	7.283	34.7	39.1	-.-
63 Tage	9%	34.0	75.2	26.7	7.214	34.9	44.5	-.-
179 Tage	7%	gestorben						

Käfig I Katze Nr. 65

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG
16 Tage	12%	34.0	55.0	20.0	-.-	-.-	-.-	-.-
26 Tage	10%	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-
30 Tage	10%	25.0	62.5	23.0	7.190	33.1	53.2	-.-
40 Tage	10%	37.5	64.5	24.8	7.239	36.5	40.8	-.-
63 Tage	9%	33.0	66.8	26.6	7.226	39.4	40.8	1.190
179 Tage	7%	gestorben						

Käfig I Katze Nr. 78

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG
16 Tage	12%	36.5	56.8	20.0	-.-	-.-	-.-	-.-
26 Tage	10%	34.5	60.9	23.0	7.095	32,6	37.7	-.-
30 Tage	10%	28.5	60.9	23.0	7.247	25.8	61.5	-.-
40 Tage	10%	33.0	64.9	23.8	7.251	26.5	69.9	-.-
63 Tage	9%	30.5	67.2	24.6	7.279	32.7	43.9	0.530
179 Tage	7%	43.5	64.2	-.-	7.246	21.4	-.-	0.101

Käfig II Katze 98

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	41.5	40.7	16.2	7.200	38.9	39.7	-.-
56 Tage	15%	39.0	49.1	16.8	7.202	41.1	41.9	-.-
67 Tage	12%	37.5	50.1	16.5	7.255	36.8	35.5	1.081
123 Tage	10%	42.0	48.1	15.4	7.275	31.6	57.5	1.195
137 Tage	4-10%	43.0	53,8	21.0	7.235	35.7	52.5	1.208
152 Tage	8%	42.5	59.8	20.9	7.264	35.8	44.1	0.351
301 Tage	7%	45.0	68.5	24.2	7.379	21.5	55.1	-.-

Käfig II Katze 119

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	44.5	37.8	17.4	7.134	31.9	53.9	-.-
35 Tage	15%	33.0	42.7	17.7	-.-	-.-	-.-	-.-
53 Tage	15%	54.0	44.8	17.2	7.122	30.4	67.7	-.-
63 Tage	12%	46.5	47.1	17.8	7.144	35.8	35.2	0.644
123 Tage	10%	42.5	48.2	17.6	7.216	39.4	32.1	0.539
137 Tage	4-10%	34.5	50.0	18.0	7.249	28.5	49.1	0.043
152 Tage	8%	52.0	58.7	19.6	7.128	34.4	39.5	-.-
165 Tage	8%	50.0	52.3	18.4	7.208	39.9	38.0	0.870
301 Tage	7%	40.0	53.0	18.2	7.242	26.2	39.3	0.410

Käfig II Katze Nr. 148

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	40.0	43.6	17.3	7.239	34.2	37.0	-.-
35 Tage	15%	44.0	47.7	17.5	-.-	-.-	-.-	-.-
53 Tage	15%	41.0	54.6	19.4	7.166	45.8	43.5	-.-
63 Tage	12%	37.5	49.5	18.9	7.104	42.9	33.6	0.306
123 Tage	10%	41.0	52.6	18.3	7.224	39.6	57.2	0.577
137 Tage	4-10%	36.5	56.0	19.4	7.248	31.0	50.1	1.006
152 Tage	8%	46.5	60.5	22.2	7.233	33.1	56.2	0.711
165 Tage	8%	42.5	63.2	22.9	7.205	35.0	57.4	0.686
213 Tage	killed							

Käfig II Katze Nr. 96

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	44.5	47.7	17.9	7.236	31.6	57.7	-.-
35 Tage	15%	36.0	47.2	18.3	-.-	-.-	-.-	-.-
53 Tage	15%	37.5	51.6	19.0	7.206	43.5	33.8	-.-
63 Tage	12%	34.5	47.8	19.3	7.247	41.0	35.5	-.-
123 Tage	10%	45.0	51.0	19.6	7.176	44.5	34.0	0.509
137 Tage	4-10%	30.0	50.4	17.6	7.208	29.8	83.4	0.989
152 Tage	8%	52.0	52.6	19.2	7.231	33.1	87.3	0.399
179 Tage	7%	51.0	53.1	18.8	7.117	40.5	46.7	0.950
301 Tage	7%	42.0	67.5	22.2	7.143	35.7	-.-	0.270

Käfig III Katze Nr. 91

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	41.0	40.0	14.6	7.252	39.7	29.2	-.-
35 Tage	15%	26.0	40.2	14.9	-.-	-.-	-.-	-.-
53 Tage	15%	38.5	44.1	17.7	7.193	45.8	36.5	-.-
63 Tage	12%	38.5	43.1	17.9	7.246	39.6	34.8	0.904
123 Tage	10%	53.0	57.7	20.6	7.202	33.4	49.6	0.564
137 Tage	4-10%	29.5	54.4	21.6	7.219	37.8	46.3	0.757
152 Tage	8%	53.0	60.8	20.9	7.271	32.7	48.5	0.345
179 Tage	7%	45.0	53.9	19.1	7.173	42.8	46.2	0.041
213 Tage gestorben								

Käfig III Katze Nr. 95

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	42.0	47.5	21.6	7.137	37.1	60.1	-.-
35 Tage	15%	31.0	48.5	18.5	-.-	-.-	-.-	-.-
53 Tage	15%	56.0	47.8	17.8	7.104	32.8	60.9	-.-
63 Tage	12%	58.0	46.8	18.0	6.989	38.5	38.2	0.926
123 Tage	10%	58.0	56.9	20.2	7.090	32.4	55.3	1.067
137 Tage	4-10%	41.5	57.6	19.9	7.190	31.3	-.-	0.903
152 Tage	8%	43.5	55.1	19.9	7.359	34.1	50.8	0.780
179 Tage	7%	49.0	55.0	20.3	7.230	37.4	38.9	1.030
301 Tage	7%	47.5	68.8	22.7	7.271	29.0	21.8	-.-

Käfig III Katze Nr. 97

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	41.0	47.8	19.0	7.196	43.5	22.5	0.725
56 Tage	15%	42.5	48.6	17.5	7.207	36.8	43.5	-.-
67 Tage	12%	40.5	55.2	20.6	7.207	43.8	32.6	1.177
123 Tage	10%	48.0	52.9	22.0	7.213	34.5	40.5	1.163
137 Tage	4-10%	36.0	61.6	21.2	7.216	37.6	38.8	1.302
152 Tage	8%	51.0	61.4	21.9	7.142	36.8	49.1	1.401
301 Tage	7%	-.-	42.9	16.2	-.-	-.-	-.-	-.-

Käfig III Katze Nr. 102

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
11 Tage	21%	41.5	44.2	16.2	7.235	37.7	25.5	-.-
35 Tage	15%	34.0	44.8	17.5	-.-	-.-	-.-	-.-
53 Tage	15%	35.5	44.9	17.9	7.198	43.4	21.1	-.-
63 Tage	12%	38.5	46.1	19.2	7.239	39.2	32.9	-.-
123 Tage	10%	46.5	55.6	20.0	7.209	31 5	76.9	1.012
137 Tage	4-10%	37.5	55.3	20.0	7.266	30.9	38.6	0.862
152 Tage	8%	47.5	61.6	22.1	7.298	37.7	39.6	0.698
165 Tage	8%	44.5	66.4	21.3	7.165	47.1	38.3	-.-
301 Tage	7%	45.5	65.0	22.8	7.213	30.9	62.2	0.100

Käfig IV Katze Nr. 90

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
14 Tage	21%	45.0	42.6	17.1	7.236	33.7	26.6	0.915
56 Tage	21%	42.0	43.7	16.3	7.222	34.8	40.0	-.-
67 Tage	15%	35.5	46.7	17.8	7.207	39.1	44.2	1.020
123 Tage	10%	42.0	62.7	23.1	7.387	36.0	-.-	0.656
137 Tage	4-10%	33.5	59.7	20.6	7.286	31.9	-.-	0.944
152 Tage	10%	44.0	54.7	19.8	7.282	35.5	61.3	0.384
225 Tage	7%	33.5	53.4	19.2	7.193	41.2	46.7	0.373
301 Tage	7%	-.-	59.5	21.0	-.-	-.-	-.-	-.-

Käfig IV Katze Nr.104

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
14 Tage	21%	39.5	51.2	19.7	7.282	33.4	44.6	0.296
56 Tage	21%	39.0	46.6	17.2	7.254	39.6	33.3	-.-
67 Tage	15%	40.5	49.8	18.0	7.226	37.1	49.9	0.957
123 Tage	10%	39.0	55.1	20.1	7,228	30.0	50.5	0.983
137 Tage	4-10%	30.5	59.1	20.5	7.555	32.4	-.-	0.990
152 Tage	10%	46.0	54.3	19.1	7.345	31.7	-.-	-.-
165 Tage	8%	47.0	60.1	22.8	7.193	37.0	48.2	-.-
179 Tage	8%	45.0	61.0	21.6	7.219	43.4	31.6	1.310
225 Tage	7%	31.5	57.5	20.5	7.264	33.7	47.8	-.-
301 Tage	7%	39.0	62.4	21.0	7.312	30.4	59.0	0.139

Käfig IV Katze Nr.113

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
14 Tage	21%	41.0	48.6	18.4	7.290	36.7	32.3	0.624
56 Tage	21%	35.0	50.7	18.8	7.235	39.7	47.1	-.-
67 Tage	15%	33.5	51.4	20.9	7.232	38.5	31.9	0.632
123 Tage	12%	44.0	62.4	22.5	7.182	34.9	71.2	0.867
137 Tage	4-10%	27.0	56.6	21.4	7.555	25.2	94.4	0.765
152 Tage	10%	44.5	58.4	19.8	7.225	30.4	76.5	0.359
165 Tage	8%	45.0	59.1	22.5	7.201	30.7	42.1	0.109
211 Tage	killed							

Käfig IV Katze Nr. 122

Dauer d. Hypoxie	O2 Vol.%	P50 mmHg	Hct. %	Hb g/dl	pH	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	2.3-DPG mmol/l
14 Tage	21%	39.0	44.2	17.9	7.312	34.7		0.490
56 Tage	21%	38.5	48.4	17.7	7.302	34.2		-.-
67 Tage	15%	37.5	46.6	18.6	7.266	37.1		0.744
123 Tage	10%	44.0	62.9	22.3	7.324	29.5		0.482
137 Tage	4-10%	30.5	65.2	23.4	7.213	37.1		0.432
152 Tage	10%	49.0	62.3	20.9	7.215	34.4		0.337
165 Tage	8%	44.0	57.2	20.5	7.229	36.4		0.152
225 Tage	7%	35.5	64.2	23.6	7.151	39.3		-.-
301 Tage	5%	gestorben						

E. Diskussion

Vergleicht man den hier erlangten Normalwert des P50 mit früheren Ergebnissen aus der Literatur, so liegt der jetzt ermittelte Wert nach einer Umrechnung auf einen pH von 7.4 um 3.2 mmHg höher. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Normalwerte der Tiere unter Versuchsbedingungen gemessen wurden, also bei Begasung. Weiterhin ist nicht bekannt, inwieweit sich während der Messung des P50 der pH der Probe verändert. Auch liegen keine wissenschaftlichen Angaben über die Zuverlässigkeit der ermittelten Werte mit dem verwendeten Apparat vor. Die Herstellerangaben beschränken sich nur auf die Reprodzierbarkeit der Werte.
Die geringe Abweichung des Normalwertes sollte aber nur von sekundärem Interesse sein, da Ziel der Untersuchung nicht die exakte Ermittlung eines Standardwertes war, sondern die Darstellung des Verlaufs der Kurve über einen längeren Zeitraum. Bei der Vielzahl der durchgeführten Messungen war es wichtiger, eine nicht zu aufwendige Messmethode zu wählen.

Die Versuchsanordnung, mit der die Hypoxie bei den Katzen erzeugt wurde, garantiert zwar einen verminderten inspiratoischen pO2, der mit denen auf theoretisch gleicher Höhe vergleichbar ist, jedoch nicht einen verminderten

Gesamtdruck, wie man ihn mit einer Unterdruckkammer erreichen kann. Diese Methode ist dagegen aber erheblich aufwendiger. Inwieweit die normobarischen Gesamtdruckverhältnisse die Versuchsergebnisse beeinflußt haben könnten, ist nicht zu erkennen, in der Literatur sind dafür keine Hinweise zu finden, denoch wäre es durchaus vorstellbar.

Die Blutentnahme wurde, wie bereits angegeben, zunächst ohne, später mit einem Sedativum (Ketanest) durchgeführt. Diese Veränderung der Versuchsbedingungen wurde notwendig, da acidotische pH-Werte und eine hohe Leukozytenzahl eine zu starke Aufregung der Tiere durch die Blutentnahme vermuten ließ. Ein Einfluß auf die Werte des P50 konnte ausgeschlossen werden, indem vergleichende Messungen mit und ohne Sedierung durchgeführt wurden, sodaß die Veränderung der Bedingungen zum Vorteil des guten Zustandes der Tiere hingenommen werden konnte.

Auf die Eingangs gestellte Frage, ob es in der chronischen Hypoxie nun zu einer Erhöhung oder einer Erniedrigung der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins kommt, kann man nach den hier vorliegenden Ergebnissen sagen, daß in Bezug auf Katzen beide Möglichkeiten richtig seien können, es kommt eben auf den Zeitpunkt an, bei dem die Messung durchgeführt wird.
Dabei liegt die Vermutung nahe, daß bei ande-

ren Untersuchungen die Zeiträume der Veränderungen (Adaptation) für die HbO2-Affinität zu kurz angenommen worden sind. Bei der hier vorliegenden Arbeit traten jedenfalls Veränderungen bis zu einem Jahr, der gesamten Versuchsdauer, auf. Die Schlußwerte mit einer leichten Rechtsverschiebung decken sich in der Tendenz mit den Ergenissen von Untersuchungen des P50 unter Dauerhöhenbewohnern mit erheblich längeren Adaptationszeiträumen.

Nimmt man an, daß die Veränderungen der HbO2-Affinität in der Hypoxie als adaptiver Mechanismus zu verstehen sind und folgt den theoretischen Untersuchungen über deren möglichen Vorteil, so könnte man diesen Veränderungen eine vorübergehende Funktion zuschreiben, die nach der Veränderung anderer Parameter, z.B die Vermehrung der Hämoglobinmenge, sowie die Vergrößerung und Vermehrung der Gefäße, die sich langsamer vollziehen, wieder in Richtung ihres Ausgangswertes zurückkehren.
Die starke Linksverschiebung, die ja die Sauerstoffaufnahme erheblich verbessern kann, aber auch die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erschwert, tritt vor allen Dingen immer am Anfang der Hypoxie, bzw. dann, wenn der Eintritt in die Hypoxie zu schnell oder zu tief erfolgt. Dies war bei den ersten 4 Katzen des Käfigs I zu beobachten, bei denen die Adapta-

tionszeiträume offensichtlich zu kurz gewählt wurden. Katzen benötigen demnach eine sehr lange Zeit für eine Anpassung unter hypoxischen Bedingungen, wenn man sie mit den von LUFT angegebenen Zeiträumen für Menschen vergleicht.

Betrachtet man die prozentuale O2-Abgabefähigkeit (Differenz zwischen paO2 und dem pO2 im Gewebe) des Hämoglobins in der HbO2-Dissoziationskurve, so ist auch unter Berücksichtigung der maximal gemessenen Veränderung des P50 (von 26 bis 58 mmHg) die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Sauerstoffpartialdruckes (15 bis 20 mmHg) im Gewebe gewährleistet. Die geringere prozentuale O2-Abgabefähigkeit des Hämoglobins in der Hypoxie wird durch die vergrößerte O2-Kapazität des Blutes infolge einer Vermehrung der Hämoglobinmenge zum Teil ausgeglichen.

Die von WEST und WAGNER angestellte Überlegung, das ein Aufstieg auf den Mt. Everest nur mit einer Linksverschiebung einher gehen kann, konnte im Versuch bestätigt werden und deckt sich auch mit der oben angegebenen Feststellung, daß ein zu schneller oder ein zu tiefer Eintritt in die Hypoxie zu diesen Veränderungen führt. Die von WEST und WAGNER dafür als Ursache angegebene respiratorische Alkalose kann aber nicht als ent-

scheidender Mechanismus angesehen werden, da noch nach einigen Tagen bei gleichem acidotischen pH-Wert die Linksverschiebung gemessen werden konnte.

Auffällig sind die insgesamt acidotischen Messergebnisse. Die Acidose könnte durch einen erheblich erhöhten Lactat-Spiegel verursacht worden sein, der von Mitarbeitern des Neuropathologischen Instituts über die gesamte Versuchsdauer gemessen worden ist. Eine solch Lactatacidose kann bekanntermaßen im O2-Mangel auftreten.

Allgemein muß man feststellen, daß zwischen dem Verlauf des P50 und den anderen gemessenen Parameter (pH, 2,3-DPG, pCO2) kein Zusammenhang zu erkennen ist. Ohne den direkten Einfluß dieser Werte auf den P50 bestreiten zu wollen, muß man annehmen, daß diese bei den Veränderungen der HbO2-Affinität in der Hypoxie keine Rolle spielen. Zu einem ähnlichen Ergebniss kamen auch PINDER und BURGGREN in ihrer Arbeit von 1983.
Die Ursachen für die Veränderungen der HbO2-Affinität in der Hypoxie müssen weiter als weitgehend ungeklärt gelten. In diesem Zusammenhang könnte es von Interesse sein, zu untersuchen, ob die von TAKETA (1974) entdeckten Hämoglobinfraktionen HbB1, HbB2 und HbB3 mit einer höheren HbO2-Affinität im

Gegensatz zu den bekannten Fraktionen HbA und HbB durch anteilig vermehrtes bzw. verringertes Auftreten einen Einfluß auf die Veränderungen haben könnte.

F. Zusammenfassung

16 Katzen wurden in einem Zeitraum von über 300 Tagen einer chronischen hypoxischen Hypoxie ausgesetzt, indem der Sauerstoffanteil der inspiratorischen Gasmischung verringert wurde bei gleichbleibendem Gesamtdruck (Normobarische hypoxische Hypoxie). Die Reduzierung des O2-Anteils erfolgte Stufenweise von 21% bis 7%. Dabei wurde die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins durch Messung der HbO2-Dissoziationkurve (P50), sowie deren Verlauf der Veränderung unter hypoxischen Bedingungen (Adaptation) dargestellt. Dabei wurden sowohl eine Abnahme als auch eine Zunahme der HbO2-Affinität bis zu 15 mmHg festgestellt in Abhängigkeit von der Dauer der Hypoxie, sowie von der Schnelligkeit und der Tiefe, in der in die Hypoxie eingetreten wurde.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf des P50 unter hypoxischen Bedingungen und den ebenfalls gemessenen Werten pH, pO2, pCO2 und 2.3-DPG feststellen. Ihre nur geringfügigen Veränderungen waren nicht ausschlaggebend für die Affinitätszunahme bzw. Abnahme. Eine mögliche Ursache für die Veränderungen oder eine Regelgröße konnte nicht gefunden werden.

G. Literaturnachweise

Aste-Salzar,H. & Hutardo,A. (1944)
The affinity of hemolgobin for oxygen at sea level and at high altitudes.
- Am. J. Physiol. 142, 733-744

Barcroft,J. & King,W.O.R. (1909)
Respiratory function of the blood.
II. Hemoglobin, pp. 174 -187,
- Univ. Press Cambridge

Barcroft,J., Binger,C.A., Bock,A.V., Doggert, I.H., Forbes,H.S., Harrop,G., Meakins I.C. & Redfield,A.C. (1923)
Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes chiefly at Cervo de Pasco.
- Philos. Trans. Royal Soc. 211, 351-483

Bartels,H (1975)
Gaswechsel
- Lehrbuch d. Physiol. v. Keidel
4. Aufl. 4, 21-35

Bartels,H. & Harms,H. (1959)
Gesamte Physiol. Menschen und Tiere
- Pflügers Arch. 268, 334

Bauer,Ch. (1969)
Antagonistic influence of CO2 and 2.3-diphosphoglycerate on the Bohr effect of human hemoglobin.
- Life Sci. 8, 1041 - 1046

Baumann,R., Bauer,Ch. & Bartels,H. (1970)
Influence of chronic and acute hypoxia on oxygen affinity and red cell 2.3-DPG of rats and guinea pigs.
- Resp. Physiol. 11, 135 - 144

Benesch,R. & Benesch,R.E. (1967)
The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
- Biochem. Biophys Res. Commun. 26, 162 -167

Benesch,R.E., Benesch,R. & Yu,C.I. (1969)
The oxygenation of hemoglobin in the presence of 2.3-diphosphoglycerate.
Effect of temperature, pH, ionic strength and hemoglobin concentration.
- Biochemistry 8, 2567 - 2571

Bert,P. (1878)
La pression barometrique
Paris, 831

Chanutin,A. & Curnish,R.R. (1967)
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes
- Arch. Biochem. 121, 96 - 102

Chiodi,H. (1957)
Respiratory adaptions to chronic high altitude hypoxia.
- J. appl. Physiol. 10, 81-87

Douglas,C.G., Haldane,J.S., Henderson,Y. & Schneider,E.G. (1913)
Physiological observations made on Pike's Peak.
- Philos. Trans. Royal Soc. 203, 185-318

Duvelleroy,M.A., Buckles,R.G., Rosenkaimer,S., Tung,C. & Lauer,M.B. (1970)
An oxyhemoglobin dissociation analyser
- J. of Applied Physiology

Eaten,J.W., Skelton,T.D. & Berger,E. (1974)
Survival at Extrem Altitude: Protectiv Effect of Increased Hemoglobin-Oxygen Affinity
- Science. Vol. 183, 743 - 744

Edwards,M.J., Novy,M.J., Walters,C.L., & Metcalfe,J. (1968)
Oxygenaffinity of blood in erythrocytosis
- Clin. Research 16, 153 (abstract)

Finch,C.A., Lenfant,C. (1972)
Oxygen transport in man
- N. Engl. J. Med. 286, 407-415

Herbert,D.A. & Mitchell,R.A. (1971)
Blood gas tension and acid-base balance
in awake cats
- J. of Appl. Physiol. Vol. 30, 3

Hlastala,M.P. & Woodson,R.D. (1974)
Saturation dependency of the Bohr effect;
interactions among H+, CO2 and DPG
- J. of Appl. Physiol. 38, 1126-1131

Holmstrom,F.R.G. (1971)
- Aerospace Medicine, edited by Randel,H.W.,
Williams d. Wilkins Balt., 56-85

Hutardo,A. & Aste-Salazar,H. (1948)
Aterial blood gases and acid-base
balance at sea level and at high
altitudes
- J. appl. Physiol. 1, 304

Johansen,K. & Lenfant,C. (1972)
A comperativ approach to the adaptability of
the oxygen affinity of hemoglobin.
- Oxygen Affinity of Hemoglobin and Red Cell
Acid Base Status, New York

Keys,A., Hall,F.G. & Guzman Barron,E.S. (1936)
The position of the oxygen dissociation curve of human blood at high altitude.
- Am. J. Physiol. 115, 292-307

Lenfant,C., Ways,P., Aucutt,C. & Cruz,J. (1969)
Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O2-dissociation curve and respiratory gas transport in man.
- Respiration Physiology 7, 7 - 29

Lenfant,C., Bellinghamm,A.J. & Detter,J.C. (1971)
Physiological factors influencing the hemoglobin affinity for oxygen.
- Oxygen Affinity of Hemoglobin an Red Cell Acid Base Status, New York

Lenfant,C., Torrance,J. & Reynafarge,C. (1971)
Shift of the O2-Hb dissociation curve at altitude, mechanism and effct.
- J. appl. Physiol. 30, 625 - 631

Luft,U.C. (1950)
- German Aviat. Medicine in World-War II
409 - 413

Mackey,L. (1977)
Haematology of the cat
- Comparativ Clinical Haematology

Mayer,M. (1982)
Reduktion des atmosphärischen Sauerstoffgehaltes unter Berücksichtigung der Adaptationsmechanismen des Organismus.
- unveröffentlicht

McConn,R. (1975)
The oxyhemoglobin dissociation curve in acute disease.
- Surg. Clin. North. Am. 55, 627-658

Morse,M., Cassel,D.E. & Holder,M. (1950)
The position of the oxygen dissociation curve of the blood in cyanotic congential heart disease
- J. Clin. Invest. 29, 1098-1103

Novy,M.J. & Parer,J.T. (1968)
Absence of high blood oxygen affinity in the fetal cat
- Respiration Physiology 6, 144 - 150

Pichotka,J.
Der Gesamtorganismus im Sauerstoffmagel
- Hdb. d. allg. Pathologie, Bd. IV/2

Pinder,A. & Burggren,W. (1983)
Respiration during chronic hypoxia and hyperoxia in larvel and adult bullfrogs.
- J. exp. Biol. 105, 205 -213

Reeves et al. (1963)
Haematology of the cat.
- Comparativ Clin. Haematology, 453

Rossoff,L., Zeldin,R., Hew,E. & Abermann,M.D. (1980)
Changes in blood P50
- Chest. 77: 2

Samaja,M. & Winslow,M.R. (1979)
The separate effects of H+ and 2,3-DPG on the oxygen equilibrium curve of human blood
- Br. J. Haematol. 41, 373-381

Samaja,M., Mosca,A., Luzzana,M., Rossi-Bernardi,L. & Winslow,M.R. (1981)
Equations and nomogram for the relationship of human blood P50 with 2,3-diphosphoglycerate, CO2 and H+
- Clin. Chem. 27, 1856

Severinghaus,J.W., Bainton,C.R. & Carcelen,A. (1966)
Respiratory Insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man.
- Resp. Physiol. 1, 308 - 334

Siggaard-Andersen & Salling (1971)
Oxygen-linked hydrogen ion binding of human hemoglobin. Effects of carbon dioxide and 2,3-diphosphoglycerate I.u.II.
- Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27, 351-366

Thomas,H.M., Lefrak,S.S. & Irwin,R.S. (1974)
The oxyhemoglobin diss. curve in health
and disease. Role of 2,3-diphosphoglycerate.
- Am. J. Med. 57, 331-398

Verzar,F. (1945)
Dauerakklimatisation an große Höhen.
- Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 7, 26

West,J.B. & Wagner,P.D. (1980)
Predicted gas exchange on the summit of
Mt. Everest
- Resp. Physiol. 42, 1 - 16

Herrn Prof. Dr. J. Cervos-Navarro danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei dieser Arbeit. Seine Ratschläge und Anregungen waren mir eine wertvolle Hilfe.

Den Assistenten des Neuropathologischen Instituts, besonders Herrn Simone Sampaolo, danke ich ebenfalls für die freundlich gewährte Unterstützung.

H. Lebenslauf

31.08.1954	geboren in Berlin Vater: Dr. Kurt Pochhammer Mutter: Waltraud Pochhammer geb. Dobroschke
1961	Einschulung in die 7. Grundschule Berlin Wilmersdorf
1964-1966	Besuch der Renee-Sintenis-Grundschule Berlin Frohnau
1966-1974	Schüler der Katholischen Schule Salvator-Gymnasium Berlin Waidmannslust
Dez.1974	Reifeprüfung
1975-1976	Studium der Elektrotechnik an der TU Berlin
1976-1981	Studium der Zahnmedizin an der FU Berlin
1982	Zahnärzliches Staatsexamen
27.02.1982	Bestallung als Zahnarzt
seit Mai 1982	Assistenzzahnarzt

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen